



TITLE:

(±)-Lycoramineの全合成研究(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

水谷, 民雄

CITATION:

水谷, 民雄. (±)-Lycoramineの全合成研究. 京都大学, 1967, 薬学博士

ISSUE DATE:

1967-11-24

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/212410>

RIGHT:

氏 名	水 谷 民 雄 みず たに たみ お
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 55 号
学位授与の日付	昭 和 42 年 11 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	(±)- Lycoramine の全合成研究

論文調査委員 (主査) 教授 上尾庄次郎 教授 犬伏康夫 教授 藤田栄一

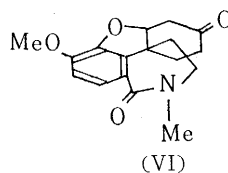
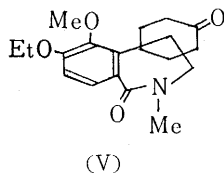
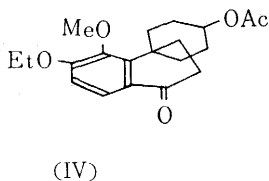
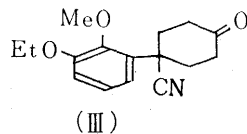
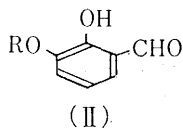
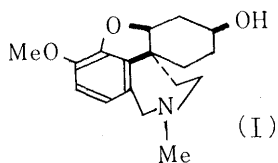
論 文 内 容 の 要 旨

lycoramine は、1932年に近藤等によってヒガンバナ (*Lycoris radiata* Herb) より単離されたアルカロイドである。1943年、上尾により同じくヒガンバナから単離されたアルカロイド galanthamine が、水素添加によって lycoramine に導かれることがのちにあきらかとなり、以後の lycoramine の構造研究は galanthamine のそれとあい携えて進捗し、1957年に至り上尾等および Barton 等によってその平面構造式が推定された。これに加えての上尾等および Barton 等の立体構造に関する研究、Williams 等による X線解析などから lycoramine は立体構造もふくめて (I) 式のごとく構造が確定されている。

lycoramine をはじめ、ヒガンバナ科植物より分離された 100 種に近いアルカロイドはそのほとんどについて詳細な構造研究がなされ、すでにヒガンバナアルカロイド化学の体系が確立されているが、その全合成研究についてはようやく数例の報告をかぞえるにすぎない。その一つ、Barton 等の galanthamine の全合成に関する報告は、そのジヒドロ体である lycoramine の全合成をも意味するものであるが、これはその基本骨格の合成をフェノールの酸化的カップリング反応によったものであり、この段階は非特異的反応であるうえその収率も 0.2~0.3 %の低率である。Barton 等の合成法は生合成経路にのっとったものであるという点で特徴的であるが、lycoramine の構造に合成的な確証を与えるという点での価値は小さいと思われる。

著者は段階的な合成法によって lycoramine を合成することを企て、二種の経路によってその dl- 体の全合成を完成した。

第一の方法では 2-hydroxy-3-ethoxybenzaldehyde (II, R=Et) から出発し、7 行程を経て cyanoketone (III) を合成、これをその cyano 基を利用した増炭反応によって 6 行程を経て 1-(2-methoxy-3-ethoxyphenyl)-4-acetoxycyclohexane propionic acid としたのち Friedel-Crafts 反応によって閉環し対応する tetralone (IV) に導いた。ついで含窒素 7 員環を形成するために tetralone (IV) に Schmidt 転位反応をおこない、得られた二種類の isomeric lactam のうち目的にかかった homoisocarbostyryl 型

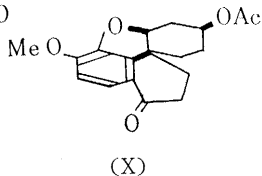
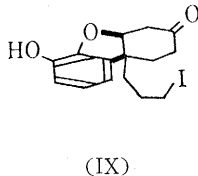
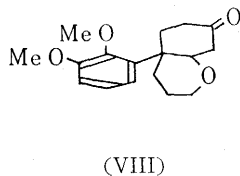
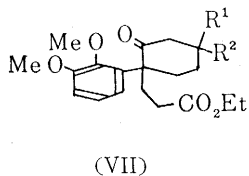


誘導体を用い、これの N-メチル化、脱アセチル化、酸化反応によって keto-lactam (V) を得た。ここに得られた keto-lactam(V)は少量であったので天然物を起源とする lycoraminone lactam (VI)がアルカリ性の接触還元によって、ヒドロフラン環の開裂をおこすという知見を基礎にして lycoraminone lactam (VI) から keto-lactam (V) を別途合成する経路を確立した。

keto-lactam (V) はブロム化、脱臭化水素化、脱メチル化、メチル化およびリチウムアルミニウム水素による還元からなる 5 行程を経て (±)-lycoramine に導くことができた。

前記の方法は収率上問題となる行程をいくつか含むため、これらの点を改善し、より一般性のある lycoramine 骨核の合成法を開発する目的で、第二の方法による lycoramine の全合成を企てた。

すなわち 2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (II, R=Me) を原料とし 6 行程の反応によって得た diketone (VII, $R^1R^2=O$) についてその反応性を種々検討した結果、その monoketal(VII, $R^1R^2=O$) をリチウムアルミニウム水素による還元ひきつづき脱ケタール化をおこなわせると perhydrobenzopyran (VIII) となり、これはヨウ化水素酸と加熱すれば、メトキシ基の切断と共に ring の再閉環をおこして hexahydrodibenzofuran 環をもつ化合物 (IX) を与えることを見出した。よってこの知見をもとに (IX) から 7 行程を経て tetralone (X) を合成し、これに前法と同様 Schmidt 転位反応をおこなって含窒素 7 員環を形成し、ひきつづき N-メチル化、リチウムアルミニウム水素による還元によって (±)-lycoramine に到達することができた。



論文審査の結果の要旨

多数のヒガンバナ科植物から単離される galanthamine およびそのジヒドロ化合物である lycoamine の全合成に関してはフェノールの酸化的カップリング法を用いる方法が今迄に発表された唯一のものであ

るが収率ならびにその他の点において実用的合成法としては、理想にはるかに遠いものであった。

著者は、上記の方法とは全く異なる段階的合成法による lycoramine の合成を研究し、二つの方法によってその目的を達することができた。

合成の原料はともに 2-hydroxy -3- alkoxybenzaldehyde であるが、lycoramine を構成するベンゼン環、含窒素 7 員環、シクロヘキサン環、およびヒドロフラン環をそれぞれ A, B, C, D 環と符号をつけるとき、第一の方法は A 環をもとにし、C 環をつくり、つぎに B 環をつくり最後に D 環をつくる方法である。著者はこの方法によって合成の目的を達することができたものの数段階の収率が悪く合成上困難を感じる点が少なくなかった。第二の方法は A, C 環をまずつくりつぎにこれに D 環を縮合させ、最後に B 環を形成させる方法であるが著者はこれによって第一の方法にくらべてはるかに良好な収率で lycoramine の全合成を完遂することができたのである。またこの合成研究の過程において著者は種々な有用で興味ある反応を開発し、有機薬品合成化学の進歩に寄与する点が少なくなかった。

よって本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。